

ANNÉE 1940

N°

424

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
JACQUEMART (André-Jean-Joseph)

Né le 1^{er} Décembre 1887, à Reims (Marne)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DE L'ANÉMIE
POST-HÉMORRAGIQUE

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur

PARIS
RISCH & GILLMANN
IMPRIMEURS
10, Boulevard Kellermann, 10

1940

ANNÉE 1940

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
JACQUEMART (André-Jean-Joseph)

Né le 1^{er} Décembre 1887, à Reims (Marne)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DE L'ANÉMIE
POST-HÉMORRAGIQUE

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur

PARIS
RISCH & GILLMANN
IMPRIMEURS
10, Boulevard Kellermann, 10

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale.....
 Chimie médicale.....
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générale....
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.
 Pathologie expérimentale et comparée....
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des ma-
 ladies de l'encéphale.....
 Clinique des maladies cutanées et syphi-
 litiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....
 Clinique chirurgicale infantile et ortho-
 pédie
 Clinique thérapeutique médicale.....
 Clinique oto-rhino-laryngologique.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique.....
 Clinique de la Tuberculose.....
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-
 dulte
 Clinique cardiologique
 Clinique de neuro-chirurgie
 Assistance Médico-Sociale.....

Professeurs sans chaire.....

ROUVIERE.
 LÉON BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI
 ROBERT DEBRÉ.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 PASTEUR-VALLERY-RADOT.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 AUBERTIN.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LEVY-VALENSI.
 HENRI BENARD.
 CHIRAY.
 ABRAMI.
 FIESSINGER.
 LOEPER
 RATHERY.
 LEREBOULLET.
 NOBECOURT.

LAIGNEL-LAVASTINE

GOUGEROT. R. UNIV.
 GUILLAIN. BIBLIOTHEEK
 LEMIERRE. LEIDEN
 CUNEO
 GOSSET
 GREGOIRE
 LENCORMANT.
 VELTER.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.

OMBREDANNE.
 HARVIER.
 LEMAITRE.
 PIERRE DUVAL.
 M. VILLARET.
 TROISIER.

MATHIEU.
 LAUBRY.
 CLOVIS VINCENT.
 N...

HAZARD.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.

II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Bactériologie..... BONNET.
 Chimie BOULANGER.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Pathologie médicale BROUET.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CACHERA.
 Anatomie CORDIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Urologie COUVELAIRE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.

MM.

Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.
 Obstétrique LANTUEJOL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE GU.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LE LONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUR.
 Pharmacologie MME J. LEVY.
 Pathologie chirurgicale . MÈNÉGAUX.
 Pathologie médicale..... MOLLARET
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT UT.
 Médecine légale..... PIÉNEL ÈVRE
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale.. SÈNEQUE.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOH.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUENIOT.
 Pathologie chirurgicale . HEITZ-BOYER.

MM.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale . SCHWARTZ.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médica	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCC.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ECALLE			
METZGER.			

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LÆPER

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui m'a fait le grand hon-
neur d'accepter de présider cette
thèse, en lui exprimant tous
mes remerciements.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR L. CHEVRIER

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR GAILLARD

Médecin Honoraire des Hôpitaux

in memoriam

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MARION

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur Honoraire à la Faculté de Médecine
Chirurgien Honoraire des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Professeur de Clinique Dermatologique et Syphiligraphique
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. H. ECALLE

Accoucheur des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. DREYFUSS

Chef du Laboratoire hématologique du Centre Français
de Transfusion Sanguine de l'Hôpital Saint-Antoine

En témoignage de reconnaissance pour leur précieux enseignement.

CHAPITRE PREMIER

L'ANEMIE POST-HEMORRAGIQUE AU POINT DE VUE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

L'anémie post-hémorragique est ce qui caractérise le sang d'un sujet qui a subi une spoliation hématique importante.

Cette spoliation hématique n'a pas seulement comme résultat l'anémie post-hémorragique, mais en outre une série de désordres circulatoires et neuro-végétatifs qui, à l'extrême, constituent ce qu'on appelle le collapsus hémorragique.

Le traitement de ce collapsus hémorragique n'est pas ce qui nous intéresse ici. On sait, et rappelons-le en quelques mots, que ce traitement repose essentiellement sur l'usage de la transfusion sanguine, des sérum physiologiques de substitution et, à l'occasion, d'une série de thérapeutiques visant à influencer le système neuro-végétatif, par exemple : la cortine, l'adrénaline.

L'anémie post-hémorragique proprement dite est quelque chose de tout à fait différent et qui n'est pas moins complexe en son genre. Une première approximation permet d'en fixer les traits essentiels en disant qu'il s'agit d'une diminution du nombre des globules rouges circulant et du taux global d'hémoglobine. Mais, cet état est tout à fait fugace. Rapidement, en effet, l'organisme va opposer à cette diminution la mise en jeu de réserves et va jeter dans la circulation des éléments nouveaux de tous ordres ; l'ensemble de ces réactions portera le nom de « crise sanguine ».

La « crise sanguine » bien décrite par Joly puis par Brindeau et Theodoresco et dont Tzanck et Dreyfuss ont fixé les traits schématiques dans un livre récent, ne se déroule d'une façon régulière que chez un sujet qui en est à sa première hémorragie. En effet, la crise sanguine et en particulier la crise érythrocytaire suppose l'intégrité des réserves de l'organisme et notamment de ses réserves martiales.

Cette crise érythrocytaire est, quoi qu'il en soit, le prototype de ce que doit être la lutte contre l'anémie post-hémorragique et c'est à la facilité à en accentuer éventuellement les caractères favorables que devra s'employer la thérapeutique.

Voyons donc comment se déroule la crise sanguine.

La crise érythrocytaire. — Un sujet a subi une hémorragie importante. L'hémostase a été assurée. Le déséquilibre circulatoire éventuellement provoqué par la déperdition liquidienne a été combattu par

l'injection d'une quantité équivalente de sérum physiologique. Que se passe-t-il ?

1° Tout d'abord, les hématies mises en réserve dans les lacs liquidiens de la circulation de retour (Tzanck) et en particulier de la rate (Binet) sont rendues à la circulation générale. Il en résulte un tableau sanguin particulier caractérisé par une diminution, souvent moins importante qu'on ne pourrait le croire, du taux des globules et un abaissement parallèle de l'hémoglobine, de sorte que la valeur globulaire reste à l'unité, ce qui s'explique parfaitement puisque les globules rouges de réserve rendus à la circulation sont des globules rouges normaux et adultes.

2° Très rapidement se déroulent les phases successives de la crise rouge proprement dite. Tout d'abord, et pendant un temps très bref, quelques érythroblastes passent dans la circulation, puis des hématies jeunes polychromatophiles, puis des réticulocytes, enfin des globules rouges adultes, mais plus petits que normalement et par conséquent contenant moins d'hémoglobine, de sorte que la valeur globulaire de l'ensemble de l'hémogramme est abaissée et cet abaissement peut donner des valeurs de 0,7 et 0,6. A mesure que se déroule cette dernière phase, qui ne prend une proportion réellement importante que vers le sixième jour après l'hémorragie, les globules rouges jetés dans la circulation deviennent de plus en plus gros et parallèlement la valeur globulaire moyenne s'élève aussi. Mais ce n'est guère avant trois semaines au plus tôt qu'elle revient à la normale.

Ainsi, la crise sanguine comprend deux phases principales :

a) Une première phase où sont jetés dans la circulation des globules rouges adultes et normaux.

b) Une seconde phase où sont jetés dans la circulation des globules rouges jeunes de formation récente et qui, au début, sont anormaux à la fois morphologiquement et physiologiquement.

Etudions de plus près les conditions de cette régénération globulaire, et pour cela, aidons-nous des résultats fournis par l'étude de la ponction sternale.

Nous voyons que les microcytes ne sont pas des globules rouges prématurés, contrairement à ce qu'on pourrait croire, mais des globules rouges qui passent dans la circulation d'une manière un peu tardive parce qu'il leur manque vraisemblablement les éléments nécessaires à une maturation rapide. En effet, les érythroblastes jeunes deviennent extrêmement nombreux, aussitôt après l'hémorragie, mais ces érythroblastes semblent ne se charger que lentement en hémoglobine. On les voit dans les préparations médullaires diminuer de plus en plus de diamètre tout en restant polychromatophiles et nucléés. Il est impossible de ne pas attribuer cette maturation ralentie à l'absence du produit nécessaire : le fer.

Crise érythrocytaire pathologique. — Dans certaines circonstances, le processus de maturation ralentie que nous avons déjà vu dans les circonstances physiologiques et qui aboutit à la microcytose, s'exa-

gère à l'extrême. Les érythroblastes polychromatophiles de petite taille deviennent innombrables dans la moelle. La microcytose sanguine devient plus importante et l'anémie se répare mal. Certes, le nombre des globules rouges s'accroît encore légèrement et peut même atteindre des chiffres normaux, en apparence, mais le taux de l'hémoglobine reste peu élevé et certains auteurs n'ont pas manqué d'être frappés par le paradoxe qu'il y aurait entre cette anémie persistante et le taux élevé des érythroblastes dans la moelle. Ils ont qualifié cette discordance d'incompréhensible et en ont déduit que le taux des érythroblastes dans la moelle ne signifiait rien quant au pronostic d'une anémie.

Or, depuis longtemps déjà, Tzanck et Dreyfuss ont montré que l'hyper-érythroblastose médullaire allait de pair avec la microcytose sanguine et que l'une et l'autre avaient la même signification : la carence martiale.

Un autre aspect de la crise sanguine est rencontré parfois, quoique rarement. Au lieu d'observer une microcytose périphérique et une hyper-érythroblastose médullaire, on observe, au contraire, une macrocytose périphérique et une hypo-érythroblastose médullaire. Une telle modification indique qu'il n'y a pas de carence martiale actuelle (nous verrons quelques lignes plus bas, la valeur de cette restriction), mais une incapacité médullaire de fournir la quantité d'érythroblastes nécessaires à l'utilisation du fer de réserve.

Cette hypoplasie médullaire est plus fréquente qu'on ne croit. Elle est due à l'absence dans l'alimentation ou dans les réserves organiques des substances nécessaires à l'édification du stroma globulaire. Ces substances sont nombreuses et encore mal connues. Les unes semblent appartenir au groupe des vitamines B (c'est leur absence qui conditionne, en partie au moins, l'anémie macrocytaire de la sprue) ; les autres sont ou d'origine endocrinienne ou relèvent des produits élaborés par les glandes digestives. Elles sont contenues dans le foie des animaux jeunes et c'est là l'origine de la méthode de Whipple qui, rappelons-le, guérissait des anémies post-hémorragiques chez des animaux aux réserves martiales intactes grâce à l'absorption par ces animaux de foie de veau frais et cru. Quand on combat, chez des malades présentant cette forme atypique de crise érythrocytaire, la carence indiquée ci-dessus, on peut assister à un phénomène secondaire curieux : L'hypoplasie médullaire disparaît ; la macrocytose sanguine également et cette dernière fait place à une microcytose persistante. Ainsi se dévoile une carence martiale qui n'était pas apparue plus tôt car l'hypoplasie médullaire ne permettait pas l'utilisation de tout le fer de réserve mais une fois cette hypoplasie disparue, le fer a été utilisé et il s'est trouvé qu'il était en quantité insuffisante.

Indiquons pour mémoire qu'il existe une anémie aplastique post-hémorragique, très rare d'ailleurs, et qui ne semble pas relever des carences simples ou multiples que nous avons envisagées ci-dessus.

La crise sanguine rouge et la thérapeutique. — Sous l'influence du traitement, les crises sanguines pathologiques se rapprochent de la crise sanguine normale et la crise sanguine normale accentue ses caractères favorables.

1° Si à un sujet atteint de carence martiale et par conséquent, présentant, comme nous l'avons dit, une microcytose persistante et une hyperplasie érythrocytaire de la moelle, on administre du fer, on voit disparaître les troubles ci-dessus énumérés et on voit au contraire reparaître les caractères physiologiques, savoir la disparition progressive de la microcytose.

2° Si à un sujet présentant, au contraire, une macrocytose sanguine et une hypoplasie médullaire, on administre les produits nécessaires à la constitution du stroma (vitamine du groupe B ou foie de veau), les caractères en question disparaissent mais peuvent éventuellement faire place à ceux qui traduisent la carence martiale comme nous l'avons dit.

Accentuation des caractères favorables de la crise érythrocytaire. — Cette accentuation consistera en deux faits importants :

- 1° Diminution de la chute de la valeur globulaire.
- 2° Courte durée de cette chute.

Dans certains cas, il est aisé d'améliorer la crise érythrocytaire par des moyens simples. C'est quand il s'agit d'une hémorragie clinique et peu importante chez un sujet sain auparavant. En pareil cas, une ou plusieurs petites transfusions augmentent la réaction médullaire et font passer dans la circulation des for-

mes jeunes n'ayant pas subi l'hypermaturation qui aboutit à la microcytose. Cette macrocytose post-transfusionnelle qui accompagne l'hyperplasie de la moelle doit être soigneusement distinguée de la macrocytose hypoplasique qui a une signification toute différente.

En somme, l'anémie post-hémorragique est combattue spontanément par l'organisme qui met à cet effet en œuvre trois éléments :

1° Une réserve de globules rouges adultes.

2° Une réserve martiale à partir de laquelle sera reconstituée l'hémoglobine.

3° Une réserve des matériaux nécessaires à la reconstitution du stroma, à partir de laquelle seront reconstitués les globules rouges eux-mêmes.

L'augmentation de cette triple réserve, sa mise en œuvre rapide, tels sont les éléments sur lesquels devra s'appuyer le traitement de l'anémie post-hémorragique.

CHAPITRE II

PHARMACOPEE DE L'ANEMIE POST-HEMORRAGIQUE

Ce chapitre se divisera tout naturellement en trois parties, qui s'attacheront chacune à l'étude d'une des trois réserves de l'organisme : réserve érythrocytaire, réserve martiale, réserve des constituants du stroma.

1^{re} SECTION

Réserve globulaire. — 1° Nous avons dit que lors d'une hémorragie aiguë, de nombreuses hématies se trouvaient mises en dehors de la circulation dans les laçs sanguins de la circulation de retour.

La preuve en est qu'une fois l'hémostase assurée et le sang perdu remplacé par un volume équivalent de liquide physiologique, on ne voyait le plus souvent qu'une diminution relativement faible du nombre des globules rouges. Mais cette réserve hématique n'existe

comme telle que dans l'hémorragie aiguë. En effet, un sujet qui perd chaque jour une petite quantité de sang ne constitue pas une pareille réserve ; tous les globules rouges appartiennent à la circulation et même l'hémorragie arrêtée, on n'assistera à aucune amélioration du taux des globules. Or, il peut arriver qu'à la suite de ces hémorragies répétées, des anémies extrêmement graves soient constituées. Les taux globulaires peuvent être comparables à ceux qu'on observe dans l'anémie de Biermer et l'hémostase ne les améliore pas.

Or, de pareils abaisséments, non seulement sont dangereux par eux-mêmes et peuvent, sans que rien s'y ajoute, mettre en danger la vie des malades, mais surtout ils peuvent empêcher la mise en œuvre d'une thérapeutique efficace.

C'est ainsi que le malade de notre observation n° 1 était porteur d'une anémie hémorragique si importante qu'elle avait fait juger inopérable le cancer gastrique dont il était atteint, parce qu'on pensait, à juste titre, que son état sanguin ne lui permettrait pas de supporter une gastrectomie. Indiquons immédiatement qu'après avoir reçu le traitement que nous préconisons, il a pu être opéré avec succès.

Le traitement d'urgence de ces carences hématiques est donc la greffe sanguine, autrement dit la transfusion. Mais, reconstituer par la transfusion la totalité de la réserve érythrocytaire est sinon une œuvre impossible, du moins un travail délicat, pénible et coûteux. Il s'agirait, en effet, d'injecter à de tels malades

trois ou quatre litres de sang ; cela s'est fait et nous l'avons vu réaliser plusieurs fois, mais une telle opération ne trouve sa justification que dans les cas d'urgence extrême, quand il s'agit de mettre en une vingtaine d'heures, un malade à même de subir une intervention chirurgicale ou de résister à une infection grave. Le plus souvent, la reconstitution sanguine intégrale est inutile. La transfusion n'est pas une transfusion de remplacement ; elle combat l'anémie d'une façon seulement modérée quant au chiffre et à côté de ce travail purement mécanique, elle vise également à l'excitation de l'activité de la moelle, comme nous l'avons dit plus haut.

C'est pourquoi, le plus souvent, quand on a, par exemple, devant soi, un délai d'une semaine environ, on pourra se contenter d'une transfusion de deux ou trois cents grammes. Ce n'est qu'en cas d'urgence extrême que la transfusion de remplacement sera utilisée. Rappelons, à cet égard, que la quantité approximative nécessaire sera déterminée par la règle de Mariotte et Kerwick :

$$Q = P (100 - H)$$

13

Où P = le poids du sujet, H le taux d'hémoglobine % et

Q = la quantité de sang à injecter.

Une telle injection de sang sera réalisée non par transfusion, mais par perfusion, c'est-à-dire en injection lente, goutte à goutte, à une vitesse ne dépassant pas si possible 100 centimètres cubes à l'heure.

II^e SECTION

Réserve martiale. — La réserve martiale est toujours d'appréciation difficile. Beaucoup de sujets, sains en apparence, sont atteints de carence martiale.

Des travaux de statistique faits en Angleterre ont montré que dans les classes populaires la carence martiale était de règle, surtout chez les femmes. L'apport quotidien de fer par l'alimentation qui doit être de 5 à 7 milligrammes était nettement inférieur dans la plupart des cas, si bien que les anémies ferriprives étaient extrêmement fréquentes et peut-on dire, plus fréquentes qu'un état sanguin normal chez les enfants, les femmes et presque la moitié des hommes. Encore qu'une enquête semblable n'ait pas été menée en France, il est malheureusement vraisemblable que les résultats n'en seraient guère différents.

La reconstitution de la réserve martiale est donc presque toujours une nécessité absolue car cette réserve peut être beaucoup moins abondante qu'on ne serait tenté de le croire. De plus, il faut faire entrer en ligne de compte la nécessité d'une quantité importante de fer tissulaire, non seulement pour entrer dans la composition des ferments oxydants auxquels Warburg attribuait un rôle de premier plan, mais encore parce qu'il semble, comme l'ont montré Fontès et Thivolle qu'une certaine quantité de fer tissulaire soit nécessaire pour faire équilibre au fer hémoglobinien.

Une notion non moins importante est le fait que,

même fourni en quantité suffisante par l'alimentation ou la thérapeutique, le fer ne s'accumule pas dans l'organisme chez un sujet sain. Depuis longtemps, Hayem avait remarqué que le fer était éliminé chez l'homme normal par les urines, en particulier. Depuis, Fontès et Thivolle en particulier, ont souligné l'importance de l'élimination cutanée. Tout cela tend à prouver que d'une part les réserves de fer de l'organisme sont souvent moins importantes qu'on ne serait tenté de le croire et d'autre part que le fer ne saurait en aucun cas constituer des stocks importants à cause de son élimination rapide.

Ceci posé, comment constituer ou maintenir une réserve importante de fer dans l'anémie post-hémorragique ?

Depuis longtemps, on s'est adressé pour cela à la thérapeutique par voie buccale. D'innombrables préparations ont été préconisées. Celles qui sont le plus couramment employées sont le protoxalate de fer, le caséinate de fer, le perchlorure de fer, le citrate de fer ammoniacal et le fer réduit.

Fontès et Thivolle préconisent le globinate de fer.

Toutes ces préparations se montrent efficaces. Malheureusement, l'absorption digestive est lente et seulement partielle. On estime qu'il est difficile à l'organisme d'assimiler plus de 15 milligrammes de fer par jour. A ce taux, la reconstitution des réserves ne peut être que lente. En effet, 15 milligrammes de fer, c'est moins que ce qu'il faut théoriquement pour constituer l'hémoglobine de 250 grammes de sang, et

nous l'avons vu, la reconstitution des réserves martiales absorbe encore la plus grande partie du fer apporté à l'organisme.

Fontès et Thivolle ont établi que les préparations les plus favorables ne donnaient pas un rendement supérieur à 30 % en hémoglobine. Le plus souvent, d'ailleurs, ce rendement varie entre 15 et 20 %.

Comment pallier au caractère si fâcheux de l'assimilation martiale ? Plusieurs solutions peuvent être envisagées.

La première consiste en l'adjonction au fer de métaux tels que le cuivre ou le manganèse qui se substituent en partie au fer dans certains organes et libèrent ce dernier pour la formation d'hémoglobine.

Ce procédé est souvent efficace et il constitue, en tous cas, un correctif heureux à la thérapeutique par voie buccale.

2° On a pu songer aussi à adjoindre à la thérapeutique par voie buccale des injections parentérales. Mais de telles injections sont considérées comme étant d'une application difficile. En effet, les sels de fer sont douloureux en injections sous-cutanées ou intramusculaires ; tel est le cas du citrate de fer, de l'ascorbinat de fer, etc., etc...

On a utilisé aussi la voie intra-veineuse mais à notre connaissance la seule formule d'usage courant est celle de Gros qui emploie le cacodylate de fer à la dose de 1 centigramme par injection, une injection tous les deux jours (la formule de Gros comprend également du lactate de cuivre, 1 milligramme, et du cacodylate de soude, 2 centigrammes).

Nous verrons qu'il est possible d'utiliser d'autres produits d'une façon plus efficace.

III^e SECTION

Le stroma globulaire et ses réserves. — D'après Fontès et Thivolle, le stroma globulaire comprendrait comme matériaux essentiels certains acides aminés qu'ils qualifient d'hématogènes et qui sont le L tryptophane et la L histidine. Il semble que ces acides en tant que produits isolés ne soient pas capables d'effectuer la synthèse des stromas globulaires. D'ailleurs, les travaux de Whipple et surtout ceux de Castle et de ses élèves ont montré que les dits stromas, bien que comprenant en effet les acides aminés en question, les englobaient dans un édifice protidique complexe dont la synthèse ne pouvait être effectuée par l'organisme que dans des conditions particulières d'intégrité digestive et glandulaire.

Il semble qu'une vitamine voisine de B — 6 contenue dans les lysats de levure de bière soit nécessaire à cette synthèse, mais il n'est pas prouvé qu'elle soit toujours suffisante. En tous cas, le produit efficace et qui est identique au principe antipernicieux se trouve mis en réserve comme nous l'avons indiqué dans le foie des animaux jeunes.

C'est pourquoi le foie en nature ou les extraits efficaces contre l'anémie de Biermer devront être utilisés comme reconstituants du stroma globulaire dans l'anémie post-hémorragique. En résumé, le traite-

ment de l'anémie post-hémorragique se groupe sous trois chefs principaux :

— La transfusion sanguine qui réalise une greffe globulaire ;

— Le traitement martial qui permet la reconstitution de l'hémoglobine et des réserves martiales de l'organisme (l'un n'allant pas sans l'autre) ;

— Et enfin le traitement hépatique qui semble être la façon la plus commode de donner à l'organisme les produits nécessaires à la synthèse du stroma.

Nous avons vu, toutefois, que la pharmacopée classique ne mettait pas à notre disposition de préparations martiales apportant rapidement à l'organisme le fer en quantité suffisante.

CHAPITRE III

RECHERCHES SUR DE NOUVEAUX PROCÉDES D'ADMINISTRATION DU FER

Les chapitres précédents nous ont montré que le seul point faible du traitement de l'anémie post-hémorragique était le traitement martial. En effet, bien que nous ayons à notre disposition de nombreuses préparations contenant du fer, le taux d'assimilation de ces produits est peu élevé par voie digestive.

Les modes d'administration parentéraux sont douloureux quand on s'adresse à la voie sous-cutanée ou intra-musculaire ou si on s'adresse à la voie intra-veineuse, ils ne permettent pas l'emploi de quantité importante.

Nous avons tenté de pallier à ces divers inconvénients.

Étant donné le caractère constamment douloureux des injections intra-musculaires ou tout au moins

sous-cutanées, nous avons décidé de recourir à la voie intra-veineuse.

Parmi les sels de fer d'usage courant, nous allons rejeter immédiatement le perchlorure de fer qui est caustique et qui fait coaguler le sang, le saccharate de fer qui donne une solution colloïdale et non une solution vraie. Nous nous sommes adressés d'abord au citrate de fer ammoniacal qui donne une solution de $\text{pH} = 7$ stable et limpide.

Nos expériences sur les animaux de laboratoire ont été favorables. Quatre lapins de 2 kilos 500 ont reçu dans la veine marginale de l'oreille une injection de 5 cc de solution à 10 % de citrate de fer ammoniacal. Aucun inconvénient n'en est résulté ni immédiatement ni à plusieurs jours de distance.

Une injection de 10 cc a été pratiquée dans la veine saphène d'un chien, également sans incident.

Nous avons, alors, utilisé le produit chez l'homme.

Une première malade, Mme L..., 33 ans, a reçu 1 cc de la solution à 10 %. Elle a immédiatement présenté une rougeur intense de la face, une tendance syncopale et des vomissements.

Un deuxième malade, M. D..., 44 ans, après avoir reçu une injection préalable de 1 centigramme de chlorhydrate de morphine a été soumis à l'instillation goutte à goutte intra-veineuse de 10 cc de la solution diluée dans 500 cc de sérum. Il a accusé quelques nausées mais l'injection a pu être poursuivie jusqu'à son terme.

Une troisième malade, Mme S..., 45 ans, a reçu une

heure avant l'injection une piqûre sous-cutanée de 10 centigrammes de chlorhydrate de propyl-phényl-acétate de diéthylamino-éthanol puis une instillation dans les mêmes conditions que le sujet précédent.

Vers la fin de l'instillation la malade a présenté des vomissements qui ont persisté pendant environ une demi-heure. Nous avons donc rejeté ce produit.

Nous nous sommes adressés alors au lactate de fer en solution à 5 % et additionnée d'une même proportion de citrate de soude. Quatre lapins ont subi sans inconvénient l'injection intra-veineuse du produit.

Un sujet adulte et bien portant après une injection de 1 cc a présenté quelques nausées.

Nous avons rejeté ce produit.

Nous nous sommes alors adressés au tartrate de fer. Ce produit a été essayé sur quatre lapins. Trois de ceux-ci l'ont bien supporté, l'un d'eux a manifesté de l'agitation et de la diarrhée immédiatement après l'injection. Nous n'avons pas utilisé ce produit.

Nous avons alors employé le glycérophosphate de fer en solution à 5 %. Quatre lapins ont supporté sans incident l'injection de 10 cc par voie intra-veineuse. Deux sujets, M. V..., 38 ans et Mme L..., 45 ans, ont reçu 20 cc du produit dilué dans 500 cc de sérum physiologique en goutte à goutte par voie intra-veineuse. Ils n'ont accusé aucun trouble pendant et après l'administration du médicament. Nous avons donc retenu ce produit comme utilisable en thérapeutique humaine.

CHAPITRE IV

MISE EN ŒUVRE D'UN TRAITEMENT CONTRE L'ANÉMIE POST-HEMORRAGIQUE

1° INDICATIONS

Comme nous l'avons indiqué, le traitement que nous proposons ne s'applique pas à l'hémorragie elle-même, mais à son retentissement sur l'équilibre hématologique. Par conséquent, l'hémorragie aiguë, les hémorragies importantes et répétées ne relèvent pas — en tant que telles — du traitement que nous proposons. On leur opposera, selon les cas, la transfusion unique, lente ou rapide, la perfusion, les transfusions répétées, les injections de sérum, etc...

Au contraire, on appliquera le traitement que nous indiquons aux malades ayant subi une ou plusieurs hémorragies et chez qui on a des raisons de croire (nous étudierons ces raisons plus bas) que les réserves organiques sont plus ou moins épuisées.

Cette notion repose essentiellement sur l'étude des antécédents et l'étude de l'évolution.

Une fois paré aux accidents immédiats, il importe d'interroger soigneusement le malade pour savoir s'il a présenté d'autres hémorragies même minimales.

Des émissions sanguines petites, telles que celles qui peuvent provenir d'hémorroïdes sont parfaitement capables d'amener en quelques mois une carence martiale. De même des règles prolongées entraînent sans autre complication la carence martiale si aucune précaution n'est prise au point de vue alimentaire ou médicamenteux.

Un autre cas où la carence martiale est plus fréquente qu'on ne le croit est celui des donneurs de sang habituels s'ils n'absorbent pas, ce qui est fréquent, une quantité de fer suffisante pour maintenir leur équilibre sanguin. C'est ce qu'ont vu Fontès et Thivolle et que nous avons nous-mêmes constaté plusieurs fois.

Chez de tels sujets, sains en apparence, l'hémorragie la plus minime détermine une carence martiale brusque, qui peut être de conséquences graves.

L'évolution de l'anémie post-hémorragique est elle-même d'un précieux enseignement en ce qui concerne l'état des réserves organiques.

La baisse de la valeur globulaire au cinquième jour d'une hémorragie importante est anormale et doit être traitée si elle descend au-dessous de 0,7.

Une hémorragie compatible avec la survie doit guérir complètement en un mois au maximum, si les réserves de l'organisme sont intactes.

Pour les hémorragies minimales et répétées, un diagnostic exact est très difficile. Cependant, là encore, l'examen du sang peut fournir d'utiles renseignements.

Tant que l'organisme est capable de réagir, on observe, non pas comme on pourrait le croire, une anémie, mais au contraire une polyglobulie relative et une chute discrète de l'hémoglobine.

Il en résulte une chute légère de la valeur globulaire mais aucun trouble, à proprement parler, anémique, tant que la compensation va de pair avec la déperdition.

Quand les réserves sont épuisées, la chute, tant de l'hémoglobine que des globules rouges, est brutale et l'état du malade devient subitement inquiétant.

2° MISE EN ŒUVRE DU TRAITEMENT

Là encore, plusieurs cas sont à distinguer. Tout d'abord, il y a lieu de se demander si l'état d'un sujet est immédiatement inquiétant ou si au contraire un délai d'une semaine ou plus est alloué à la thérapeutique. Dans le premier cas, la transfusion doit entrer en ligne de compte.

De même, certains malades, sans être apparemment en danger immédiat, présentent d'une manière constante une hémorragie moyenne dont l'hémostase immédiate est impossible, par exemple un ulcère gastrique saignant légèrement, une cirrhose hépatique donnant des petits phénomènes hémorragiques ou encore on se trouve en présence d'un malade présen-

tant une maladie hémorragique et qui peut brusquement saigner de façon importante et qui oblige à prendre quelques précautions.

En pareil cas, malgré l'absence d'urgence, une sage prévoyance impose qu'on donne au sujet le maximum de chances avant toute hémorragie grave.

Tels sont les cas où la transfusion doit faire partie du traitement de l'anémie post-hémorragique.

Quand on décide d'adjoindre la transfusion au traitement, il faut de toute nécessité recourir à la transfusion lente ou perfusion.

De petites quantités seulement sont nécessaires, 250 grammes ou 500 grammes, au maximum.

La transfusion sera faite à un rythme aussi lent que possible et pour prévenir tout incident elle sera précédée d'une injection de 1 milligramme de N — Oxyde de scopolamine. Le sel de fer est préparé en solution à 5 % et stérilisé à l'autoclave. 20 cc de cette solution sont utilisés par séance. On peut les injecter directement par voie intra-veineuse ; dans le cas d'un traitement combiné que nous préconisons, ils sont mêlés soit à de l'extrait hépatique et du sérum physiologique, soit à l'extrait hépatique et du sang conservé. L'extrait hépatique que nous avons utilisé dans les expériences est un extrait injectable titrant 30 grammes de glandes fraîches par cc (1). Nous en utilisons 20 cc.

(1) Hépatrol injectable.

3° TECHNIQUE DE L'INJECTION

Dans une ampoule de 250 cc de sang conservé ou de 250 cc de sérum physiologique, on ajoute 20 cc de solution à 5 % de glycéro-phosphate de fer et 20 cc d'extrait hépatique. Après avoir soigneusement mélangé les produits on injecte le tout en goutte à goutte lent dans une veine du pli du coude.

Une seule injection est généralement suffisante, même pour des anémies graves.

Dans certains cas, toutefois, il sera bon de répéter le traitement au bout d'une semaine.

4° CONTROLE HÉMATOLOGIQUE

Il est indispensable de faire précéder le traitement d'un examen hématologique complet, comprenant non seulement la numération des hématies et le dosage exact de l'hémoglobine mais encore la détermination de la valeur globulaire, du volume globulaire, du taux des réticulocytes.

Après l'administration médicamenteuse, les examens doivent être répétés quotidiennement. Un effet positif doit se faire sentir à partir du quatrième jour. Il atteint son maximum en une semaine environ. La réparation peut être totale en dix jours.

Ce sont ces examens hématologiques qui permettent de poser ou de rejeter l'indication d'une nouvelle application thérapeutique. Il est bon d'y joindre, si possible, une ponction de la moelle sternale qui sera pratiquée 4 jours après le début du traitement. La

présence de nombreux érythroblastes jeunes (basophiles), la diminution du rapport normo-macroblastique indique quand il y a un nombre absolu important de cellules érythroblastiques dans la moelle, relativement et absolument, que le traitement est efficace et suffisant.

Au contraire, un rapport érythro-leucocytaire, un rapport normo-macroblastique élevé traduiraient une réaction insuffisante et indiqueraient la nécessité d'un nouveau traitement.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS DE MALADES AYANT ETE SOUMIS AU TRAITEMENT COMBINE

Nous avons soumis au traitement combiné indiqué ci-dessus trois malades ayant présenté une anémie post-hémorragique grave. Dans un cas, il s'agissait d'un cancer du pylore, dans le second cas d'un ulcère du duodénum et dans le dernier cas d'une anémie de Biermer à forme hémorragique.

OBSERVATION N° I

M. D..., 44 ans, entre pour troubles digestifs. Depuis plusieurs mois, il a perdu tout appétit et il se plaint d'un dégoût particulier pour les viandes et pour les graisses.

Il a maigri considérablement et il souffre d'un état de nausées continuel. Toutefois, les vomissements sont rares et se produisent presque exclusivement le matin. Ils sont clairs, d'odeur fétide et ne semblent

pas avoir contenu de sang. Par contre, les selles sont régulièrement noires, souvent liquides et présentent en tous cas un aspect de melaena absolument caractérisé.

L'examen physique du malade permet de constater sa pâleur et son amaigrissement mais ne décèle aucun signe au palper abdominal.

Un examen radiologique montre une image d'amputation du pylore absolument caractéristique d'un cancer de cet orifice. Toutefois, l'estomac paraît mobile mais le chirurgien refuse d'intervenir sur un malade qui semble aussi profondément anémique.

Un examen hématologique est pratiqué. Il donne les résultats suivants :

Globules rouges : 1.900.000.

Hémoglobine : 28 %.

Valeur globulaire : 0,7.

Leucocytes : 12.500.

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 75 %.

Polynucléaires éosinophiles : 0.

Polynucléaires basophiles : 0.

Monocytes : 4 %.

Lymphocytes : 21 %.

On décide d'appliquer le traitement combiné et le malade reçoit une injection de 250 cc de sang conservé, 1 gramme de sel de fer et 30 cc d'extrait hépatique.

L'injection est bien supportée ; le malade est revu tous les jours. Au quatrième jour, on obtient les résultats suivants :

Globules rouges : 1.900.000.

Hémoglobine : 46 %.

Valeur globulaire : 1,2.

Réticulocytes : 4 %.

Globules blancs : 18.000.

Au huitième jour, le malade est beaucoup plus coloré. Il présente l'hémogramme suivant :

Globules rouges : 3.500.000.

Hémoglobine : 72 %.

Valeur globulaire : 1.

Réticulocytes : 3 %.

Globules blancs : 10.500.

Le jour qui suit cet examen, le malade est revu par le chirurgien qui décide de l'opérer.

Nous avons appris que l'intervention s'était passée sans incident et un mois plus tard nous avons revu le malade en bonne santé apparente.

OBSERVATION N° II

Mme S..., 49 ans, vient consulter pour anémie. L'examen somatique est entièrement négatif. L'examen hématologique donne les renseignements suivants :

Globules rouges : 3.100.000.

Hémoglobine : 30 %.

Valeur globulaire : 0,5.

Leucocytes : 7.300.

La bilirurine indirecte du sérum est inférieure à 3 milligrammes. Nous posons donc le diagnostic d'anémie post-hémorragique. Et malgré l'absence de signes nets d'hémorragie intestinale nous faisons rechercher le sang dans les selles à plusieurs reprises.

Ces examens sont restés constamment positifs. Restait à trouver l'origine de ces hémorragies digestives. Les radiographies en série de l'estomac et du duodénum n'ont fourni aucun renseignement. L'examen du gros intestin après lavement opaque est également demeuré négatif. (Indiquons dès maintenant qu'une nouvelle série de radiographies du duodénum a permis ultérieurement de découvrir un petit ulcère.)

Quoi qu'il en soit, nous appliquons à cette malade le traitement combiné et nous lui injectons 250 grammes de sang, 1 gramme de sel métallique et 20 cc d'extrait hépatique..

Au bout d'une semaine, l'examen de sang donne les résultats suivants :

Globules rouges : 3.500.000.

Hémoglobine : 72 %.

Valeur globulaire : 0,95.

Leucocytes : 12.500.

Quatre jours après cet examen, une nouvelle étude hématologique est faite qui donne comme résultat :

Globules rouges : 4.500.000.

Hémoglobine : 92 %.

Valeur globulaire : 1.

La malade, sans avoir reçu d'autre traitement contre l'anémie, est revue un mois plus tard. Elle possède l'hémogramme suivant :

Globules rouges : 5.000.000.

Hémoglobine : 82 %.

Valeur globulaire : 0,8.

Leucocytes 10.000.

La recherche du sang dans les selles est toujours positive. La malade devrait, selon l'avis que nous lui en donnons, envisager une thérapeutique radicale de son ulcère duodéal.

OBSERVATION N° III

Mme B..., 61 ans. Cette malade nous est adressée pour hémorragie intestinale récidivante et de cause inconnue.

L'interrogatoire de cette malade révèle qu'il y a 5 ans, elle a présenté une anémie de Biermer contrôlée hématologiquement avec présence de mégalo blastes typiques dans la moelle sternale. Cette anémie de Biermer a été soignée d'une façon efficace par des extraits hépatiques mais, depuis un an environ, sont survenues des hémorragies intestinales dont la cause n'a pas pu être découverte et qui ont amené un état d'anémie contre lequel les extraits hépatiques demeurent impuissants.

L'examen somatique de la malade révèle des reliquats de la maladie de Biermer : langue dépapillée, réflexes tendineux vifs, réflexes cutanés plantaires en extension du côté gauche. L'examen hématologique donne les renseignements suivants :

Globules rouges : 3.500.000.

Hémoglobine : 56 %.

Valeur globulaire : 0,8.

Globules blancs 3.500.

Plaquettes sanguines : 250.000.

Equilibre thrombocytaire :

Thrombocytoplastes : 3 %.

Cladocytes : 71 %.

Hyménocytes : 26 %.

Coagulation :

Temps de coagulation (méthode photométrique)
26 minutes.

Début de la coagulation : 3 minutes.

Durée de la coagulation proprement dite : 23
minutes.

L'examen du sang révèle par conséquent :

1° Des reliquats de l'anémie de Biermer : la leucopénie.

2° L'existence d'une anémie qui est post-hémorragique et sans rapport, semble-t-il, avec la maladie de Biermer proprement dite.

3° La cause de ces hémorragies, qui est de l'hypo-thrombonémie, signe qui est associé dans le cas par-

ticulier avec de la stéatorrhée. La malade reçoit le traitement combiné comme nous l'avons dit. Au bout de dix jours, on observe les résultats suivant :

Globules rouges : 3.500.000.

Hémoglobine : 75 %.

Valeur globulaire : 1,1.

Quatre jours plus tard, un nouvel examen ne montre aucune modification appréciable de la formule sanguine.

Un nouveau traitement est appliqué qui amène au bout de huit jours les résultats suivants :

Globules rouges : 4.600.000.

Hémoglobine : 90 %.

Valeur globulaire : 1.

CONCLUSIONS

1° L'anémie post-hémorragique met en jeu un phénomène de compensation immédiat : la libération des hématies adultes mises en réserve dans la circulation de retour.

Ce phénomène ne se produit que dans les hémorragies aiguës. Dans les hémorragies petites et répétées, il ne trouve pas sa place et devra être suppléé par la thérapeutique.

Un phénomène tardif est constitué par la fabrication nouvelle d'hématies. Cette fabrication n'est possible que si l'organisme possède en quantité suffisante du fer et les éléments qui entrent dans la constitution du stroma globulaire.

2° La thérapeutique de l'anémie post-hémorragique devra viser à rendre possibles ces actions compensatrices de l'organisme ou à les renforcer si elles se produisent déjà.

La mise en circulation de globules adultes se fait grâce à la transfusion.

La reconstitution de la réserve martiale est la par-

tiq la plus délicate de la thérapeutique, car l'administration de fer par voie buccale n'aboutit que lentement et les autres voies présentent de nombreux inconvénients.

Le stroma nécessite pour sa reconstitution non seulement des acides aminés mais des produits plus complets qui se trouvent stockés dans le foie des animaux jeunes et qui passent dans les extraits hépatiques utilisés contre l'anémie de Biermer.

3° Le seul point faible de la thérapeutique des anémies post-hémorragiques était donc l'impossibilité où on était de donner en quantité suffisante et aussi rapidement qu'il est nécessaire, des préparations martiales.

Après de nombreux essais expérimentaux et cliniques, nous avons reconnu l'efficacité et l'innocuité du glycéro-phosphate de fer injecté par voie intra-veineuse à la dose de 1 gramme en solution aqueuse à 5 %.

4° Le traitement combiné des anémies post-hémorragiques comprend l'injection simultanée et lente par voie intra-veineuse de sang conservé (250 cc) de glycéro-phosphate de fer (1 gramme) et d'extrait hépatique concentré à activité anti-Biermerienne (20 cc correspondant à 30 grammes par cc.)

Ce traitement est indiqué dans tous les cas où les réserves martiales sont épuisées, la faculté de l'organisme à réagir abaissée. Le traitement doit être répété si le résultat obtenu n'est pas satisfaisant au bout de 10 jours.

5° On rapporte l'observation de trois malades atteints respectivement d'ulcère duodénal, de cancer gastrique et d'anémie de Biermer à forme hémorragique. Ces trois malades présentaient une anémie grave et ils ont été rapidement améliorés par le traitement proposé.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

TZANCK et DREYFUSS. — Les anémies et leur traitement.
(Bayer, éditeur, 1939.)

JOLLY. — Hématologie. (Paris, 1923.)

FONTÈS ET THIVOLLE. — *Le Sang*, n° 9, 1932. (Doin,
Editeur.)

— *Le Sang*, n° 2, 1936. (Doin, Editeur.)

DREYFUSS. — *Le Concours Médical*. (Janvier 1940.)

MARIOTTE ET KEKWICK. — Proceeding Royal Society.
(Octobre 1938.)

MINOT ET MURPHY. — *Arc. Mayo Clin.*, 1921.

HAYEM. — Le son sur les maladies du sang. (Paris, 1900.)
